

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 中垣 祐

主査 教授 野々村克也  
審査担当者 副査 教授 三輪聡一  
副査 教授 野口昌幸  
副査 教授 渥美達也

### 学位論文題名

常染色体優性多発性嚢胞腎モデルマウスを用いた降圧薬投与実験  
及び腎内 RAS 関与についての解析

常染色体優性遺伝性多発嚢胞腎（ADPKD）における高血圧の合併は、心血管系疾患の合併症と死亡率を増加させるばかりでなく、腎機能障害の要因となることも知られている。近年、レニン・アンジオテンシン系（RAS）にかかわる関心は全身 RAS から局所 RAS に向かっており、腎臓内における組織 RAS（腎内 RAS）が重要性とされる。本研究では、ADPKD の病態に腎内 RAS が深く関与している可能性が示され、RAS 阻害薬である直接的レニン阻害薬（DRI）投与によって腎内 RAS 活性が抑制された結果、腎臓における嚢胞形成、腎機能、及び腎の線維化や尿中アルブミン排泄の悪化を抑制し得たことが示唆された。

審査では全身の RAS と局所（腎内）RAS との違いについて質問がなされ、全身の RAS 亢進では、ネガティブフィードバック機構により RAS 亢進を制御する方向へと働くが、腎内 RAS では RAS の亢進に伴って組織内で vicious cycle を形成するため、抑制機構が働かず、病態が進行する特徴を有する。即ち、腎内 RAS は全身の RAS とは独立した機構を有し、それを抑制するためには RAS 阻害薬、特に RAS を根源的に阻害する可能性を有する直接的レニン阻害薬（DRI）が有用であることが示された。しかし、腎内 RAS の機構については、メカニズムやシグナル伝達など未だ研究段階の領域も多く、また DRI 投与による嚢胞形成抑制機序についても今後の更なる検討が必要ではあるとした。

本研究は ADPKD における腎内 RAS の関わり、DRI 投与により腎嚢胞形成が抑制される可能性を示したことから、今後の ADPKD の治療として期待されるものであり、臨床的にも有意義であると評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。